

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-138288

⑬ Int. Cl.<sup>9</sup>

C 07 F 9/6561  
A 61 K 31/675

識別記号

ADD  
ADF

Z

庁内整理番号

6917-4H  
7431-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)5月28日

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全9頁)

⑮ 発明の名称 ヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体及びその医薬

⑯ 特 願 平1-206413

⑰ 出 願 平1(1989)8月9日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)8月12日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-201535

㉑ 昭63(1988)8月12日 ㉒ 日本(JP) ㉓ 特願 昭63-201536

㉔ 発 明 者 磯 村 八 州 男 茨城県北相馬郡守谷町薬師台3-4-8  
 ㉕ 発 明 者 竹 内 誠 茨城県つくば市春日2-35-2 エトワール春日206  
 ㉖ 発 明 者 阿 部 哲 士 茨城県つくば市春日2-35-2 エトワール春日401  
 ㉗ 出 願 人 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号  
 ㉘ 代 理 人 弁理士 長井 省三

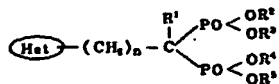
明 細 書

1. 発明の名称


ヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体及びその医薬

2. 特許請求の範囲


(1) 一般式



[ 式中の基は以下の意味を有する。

Het; 式  で示される基(式中、破

線はこの間が一重結合又は二重結合であることを意味する。)又は


式  で示される基(式中、R<sup>6</sup>及び


R<sup>7</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子又は水酸基を意味する。)

R<sup>1</sup>; 水素原子又は水酸基

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>; 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

n; 0又は1

但し、Hetが式  で示される基のと

きnは1であり、Hetが式  で示され

る基のときR<sup>6</sup>は水酸基である。]

で示されるヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体又はその塩

(2) 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(フォスホン酸)である請求項(1)記載の化合物又はその塩

(3) 2-(2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ビス(フォスホン酸)である請求項(1)記載の化合物又はその塩

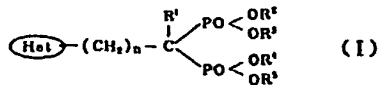
(4) 請求項(1)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。

- (5) 請求項(2)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。  
 (6) 請求項(3)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。


3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)


本発明は下記一般式(I)で示されるヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体又はその塩並びに該化合物を有効成分とする骨吸収抑制剤に関する。



[ 式中の基は以下の意味を有する。

Het ;  で示される基 ( 式中、破線


はこの間が一重結合又は二重結合であることを意味する。) 又は

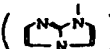
式  で示される基 ( 式中、R<sup>1</sup>及び

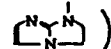
知り本発明を完成した。

即ち、本発明は前記一般式(I)で示されるヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体又はその塩並びに該化合物を有効成分とする骨吸収抑制剤に関する。

本発明の一般式の基の定義において「低級」とは特に断らない限り炭素数1乃至5個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。従って「低級アルキル基」としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル(アミル)基、イソペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられる。

また、式  で示されるヘテロ環基としては、イミダゾ[1,2-a]イミダゾリル

() 基、2,3-ジヒドロイミダゾ

[1,2-a]イミダゾリル () 基がある。


R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子又は水酸基を意味する。

R<sup>2</sup>; 水素原子又は水酸基

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>; 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

n ; 0又は1

但し、Het が式  で示される基のとき


n は1であり、Het が式  で示される基のとき R<sup>3</sup>は水酸基である。) 以下同様]

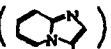
(従来の技術)

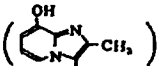
従来、ビスフォスホン酸誘導体として種々の化合物が合成されてきたが、本発明の如きヘテロ環を有する化合物は知られていない。

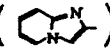
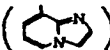
(解決手段)

本発明者等は前記一般式(I)で示される化合物又はその塩が新規化合物であること、並びに動物試験の結果骨吸収抑制効果を有し、骨吸収に起因する高カルシウム血症を抑制することを

また、式  で示されるヘテロ環基とし

ては、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル () 基、8-ヒドロキシ-2-メチルイミ

ダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル () 基、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル

() 基、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-イル () 基等がある。


更に、本発明化合物(I)においてはR<sup>3</sup>乃至R<sup>6</sup>が共に低級アルキル基であるテトラエステル、あるいはR<sup>3</sup>乃至R<sup>6</sup>の1乃至3個が低級アルキル基であるモノエステル、ジエステル及びトリエステルが含まれる。

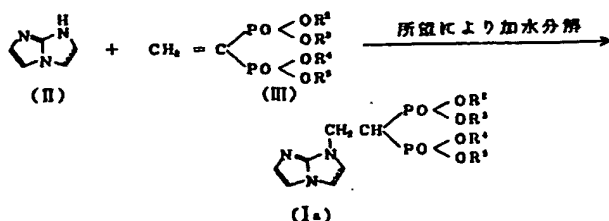
更に、本発明化合物において遊離のフォスホン酸であるときは、塩を形成する。本発明の有効成分には化合物(I)の薬理学上許容される塩が包含される。かかる塩としては具体的には、ナ

トリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩など無機塩基との塩、アンモニウム塩、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等が挙げられる。

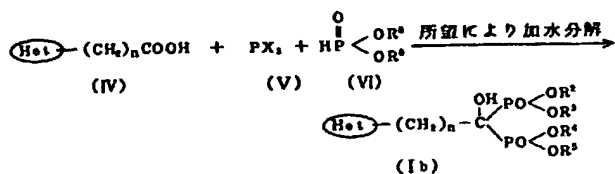
(製造法)

本発明の化合物は、つぎの反応式で示される方法によって製造することができる。

(第1製法) 式(I)において  $\text{Het}$  が ,  $\text{R}^1$  が水素原子である化合物 (Ia)



(第2製法) 式(I)において  $\text{R}^1$  が水酸基である化合物 (Ia)



(式中、 $\text{Het}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$  及び  $n$  は前記と同じ、 $\text{R}^6$  は水素原子又は低級アルキル基を、 $X$  はハロゲン原子を意味する。以下同様)

(第1製法)

本発明化合物のうち、一般式 (Ia) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と一般式 (III) で示されるエチリデンビスフォスホン酸誘導体とを反応させることにより得ることができる。

化合物 (II) と化合物 (III) との反応は、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の反応に不活性な溶媒中、化合物 (II) に対し、反応対応量乃至過剰量の化合物 (III) を反応させることにより行われる。またこの反応は無溶媒下に行うこともできる。

反応温度は室温下乃至加熱還流下に設定されるが、好ましくは加温下乃至加熱還流下である。

このようにして得られたビスフォスホン酸エステルは、所望により加水分解することにより、

対応するビスフォスホン酸に導くことができる。この加水分解は、通常濃塩酸中、加熱還流を行う。また、水を含まない溶媒中で強酸またはハロゲン化トリメチルシリル処理することができる。この方法は通常、市販の臭化水素酸酢酸をそのまま、あるいは適宜希釈したもの、四塩化炭素、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、トルエン等の溶媒中ヨウ化トリメチルシリルを溶解させたもの等が使用される。加水分解の温度は、冷却下乃至加温下が採用されるが、たとえば、ハロゲン化トリメチルシリルを用いて  $-10^\circ\text{C}$  以下の冷却下で処理するときは、部分的に加水分解された目的化合物が生成する。

ビスフォスホン酸を塩に導くには、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニアや有機アミン等の塩基を用いて、常法により処理する。

(第2製法)

本発明化合物のうちエチレン側鎖に水酸基を有する化合物 (Ib) は、一般式 (IV) で示されるカルボン酸誘導体と三ハロゲン化リン (V) 及び亜リン酸

又はその低級アルキルエステル (VI) とを反応させることにより得ることができる。ここに「ハロゲン原子」としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等である。

即ち、まずカルボン酸誘導体 (IV) と亜リン酸反応はそのエステル (VI) との混合液を例えば 60~120℃、好ましくは 80~110℃ 下で 5~30 分間反応させ、次いで三ハロゲン化リン (V) をこの混合液中に加え、例えば 60~120℃、好ましくは 80~110℃ 下数分乃至数時間加熱することにより行われる。反応の進行は、TLC (薄層クロマトグラフィー) (展開系; クロロホルム-メタノール) により、容易に確認できる。

このようにして得られたビスフォスホン酸エステルは、更に所望により第 1 製法で述べた方法により対応するビスフォスホン酸又はその塩に導くことができる。

このようにして得られた本発明化合物 (I) の単離、精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を施すことによ

り、腹部大静脈より、真空採血管を用いて採血した。血液はただちに 4℃、3000 回転、10 分遠心し、血清を分離した。血清中のイオン化カルシウム ( $Ca^{2+}$ ) 濃度をただちに  $Ca^{2+}$ メーター (堀場製作所、セラ 250) で測定した。

被験化合物は苛性ソーダおよび塩酸を用いて皮下投与用には pH 7.4 の生理食塩水溶液となるように調整し、経口投与用には pH 7.4 の蒸留水溶液 5 ml/kg となるように調整し、PTH 投与 72 時間前に投与した。正常対照群、対照群には生理食塩水を同様に投与した。

結果は各群の平均 S.E. で表わし、検定は各群間の比較を一元配置分散分析法で行った。なお危険率 5% 未満を有意とした。

り行われる。

(発明の効果)

本発明によって提供される化合物 (I) 及びその塩は、骨吸収抑制効果を有し、また、骨吸収に起因する高カルシウム血症を抑制する効果を有している。また、優れた抗炎症作用、解熱鎮痛作用が認められる。

つぎに、本発明の化合物の高カルシウム血症抑制効果を試験方法と共に示す。

高カルシウム血症抑制効果

副甲状腺ホルモン投与による高カルシウム血症ラットを使用し、本発明の化合物を投与した場合の血清カルシウム量の低下効果を測定した。

試験方法：20 時間絶食した 5 週齢雄ウイスターラットにヒト 1-34 副甲状腺ホルモン (PTH, ベプテド研究所) を 30 µg/kg 静脈内投与した。PTH は 0.1% BSA 含有生理食塩水に溶解し、5 ml/kg 投与した。正常対照群には 0.1% BSA 含有生理食塩水のみを同様に投与した。PTH 投与 45 分後にラットをエーテル麻酔したのち開腹

結果；皮下投与および経口投与の結果を下表に示す。

	投与量 (mg/kg)	投与方法	N	血清 $Ca^{2+}$ (mmol/l)
正常対照	-	sc	5	1.26 ± 0.04**
対照	-	sc	5	1.38 ± 0.02
実施例 3 の化合物	0.03	sc	5	1.37 ± 0.02
	0.1	sc	5	1.35 ± 0.02
	0.3	sc	5	1.30 ± 0.01*
正常対照	-	po	5	1.37 ± 0.02
対照	-	po	4	1.41 ± 0.02
実施例 3 の化合物	100	po	5	1.37 ± 0.02
	300	po	5	1.32 ± 0.01*
正常対照	-	po	5	1.35 ± 0.01
対照	-	po	5	1.43 ± 0.01
実施例 5 の化合物	0.001	sc	5	1.38 ± 0.02
	0.003	sc	5	1.26 ± 0.02**
	0.01	sc	5	1.08 ± 0.02**
	3	po	5	1.35 ± 0.01
	10	po	5	1.26 ± 0.03**

平均値 ± S.E. \*;  $P < 0.05$ , \*\*;  $P < 0.01$

以上のように、本発明化合物がすぐれた血清カルシウム量の低下作用を示すことから、本発明の化合物が骨吸収を抑制することが明らかである。骨吸収の亢進が病態に重要な関与をしていると考えられている疾患には Paget 病、高カルシウム血症、癌の骨転移、および骨粗鬆症があげられる。さらに、慢性関節リウマチ等の炎症性関節疾患に伴う骨吸収の亢進（骨粗鬆化）も臨床で大きな問題である。本発明の化合物は、これらの疾患、病態に対して、骨吸収を抑制し、骨量の減少を防止あるいは骨吸収の亢進に伴う血清カルシウム値の上昇等を防止または低下させる薬剤として使用できる。

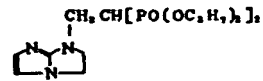
本発明化合物 (I) 及びその塩は、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容されうる担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として使用に供される。投与は錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、丸剤等の経口投与、注射剤、シロップ剤、軟膏剤、坐剤等の非経口投与のいずれであってもよい。投与量は投与対象、投与ルート、症状等によって異なるが通常成人 1 日当り経口投与で 1 回～1 g または、経鼻、静脈、坐薬投与で 0.1～10 回が適当である。

なるが通常成人 1 日当り経口投与で 1 回～1 g または、経鼻、静脈、坐薬投与で 0.1～10 回が適当である。

(実施例)

以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。

実施例 1.



5,6-ジヒドロ-7H-イミダゾ[1,2-a]イミダゾール 0.6 g 及びテトライソプロピル エチレンジンビス(フォスファネート) 3.0 g のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液を 6 時間還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/クロロホルム=1/39)で精製することにより、テトライソプロピル 2-(2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ビス(フォスファネート) 2.3 g を黄色油状物として得た。

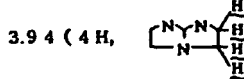
このものの理化学的性状は次のとおりである。

(I) 質量分析値 (m/z): FAB Mass

466 (M<sup>+</sup>+1)

(II) 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

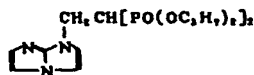
δ: 2.96 (1H, -CH<sub>2</sub>CH-)



6.53, 6.68 (2H, 芳香族H)

実施例 1 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 2.



テトライソプロピル 2-(イミダゾ[1,2-a]イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ビス(フォスファネート)

(I) 質量分析値 (m/z): FAB Mass 464 (M<sup>+</sup>+1)

(II) 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ: 1.20~1.40 (2.4H, s, C< $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ )

2.58 (1H, t, t, J=24Hz, 8Hz, CH<sub>2</sub>CH< $\begin{matrix} \text{P} \\ \text{O} \end{matrix}$ ),

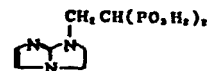
3.54 (2H, d, t, J=8Hz, 16Hz, CH<sub>2</sub>CH),

4.60~4.90 (4H, m, CH< $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ ),

6.80 (1H, s, イミダゾール-H),

7.0~7.20 (3H, イミダゾール-H)

実施例 3.



テトライソプロピル 2-(2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ビス(フォスファネート) 0.9 g を濃塩酸 15 ml に溶解させ 2 時間還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し塩酸を除去した後、残渣に精製水 20 ml を加え再び減圧濃縮した。得られた黄色固体を水-メタノールから再結晶することにより、2-(2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]イミダゾール-1-イル)エタン-

1,1-ビス(フォスホン酸) 0.5 g を黄色針状品として得た。

このものの理化学的性状は以下のとおりである。

(i) 融点 252~254℃(分解)(H<sub>2</sub>O-MeOHより再結晶)

(ii) 元素分析値(C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>として)

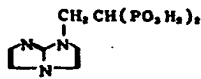
	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)
理論値	28.30	4.41	14.14	20.85
実験値	28.10	4.28	14.06	20.81

(iii) 質量分析値(m/z): FAB Mass

298 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 3 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 4.

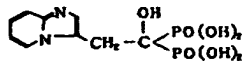


2-(イミダゾ[1,2-a]イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ビス(フォスホン酸)

理化学的性状

(i) 質量分析値(m/z): FAB Mass 296 (M+1)

実施例 5.



2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)酢酸・塩酸塩 2.4 g, 亜リン酸 2.0 g のクロルベンゼン 25 ml 混合液を 110℃ で 10 分間攪拌した後, 三塩化リン 5.1 g を徐々に滴下した。さらに 110℃ で 8 時間攪拌した後, クロルベンゼンをデカンテーションし, 残渣に 6 N-塩酸 45 ml を加え, 4 時間還流した。冷後, 活性炭処理を施し, 得られた反応液を減圧濃縮した。得られた無色固体を水-メタノールから再結晶することにより, 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(フォスホン酸) 1.3 g を無色針状品として得た。

このものの理化学的性状は以下のとおりである。

(i) 融点 222-224℃(分解)(MeOH-H<sub>2</sub>Oより再結晶)

(ii) 元素分析値(C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして)

(iii) 核磁気共鳴スペクトル(D<sub>2</sub>O, TMS 内部標準)

δ: 2.30 (1H, t, t, J=24Hz, 8Hz, CH<sup>P</sup>),

3.14 (2H, d, t, J=8Hz, 16Hz, CH<sub>2</sub>CH),

6.90 (2H, s, イミダゾール-H),

7.04 (2H, s, イミダゾール-H)

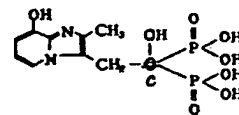
	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)
理論値	32.64	3.96	8.46	18.71
実験値	32.45	3.91	8.65	19.05

(iii) 質量分析値(m/z): FAB Mass

323 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 5 と同様にして以下の化合物を合成した。

実施例 6.



1-ヒドロキシ-2-(8-ヒドロキシ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(フォスホン酸)

理化学的性状

(i) 融点 260~264℃(分解)(MeOH-H<sub>2</sub>Oより再結晶)

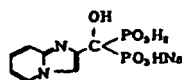
(ii) 元素分析値(C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>・1H<sub>2</sub>Oとして)

特開平2-138288 (7)

	C 例	H 例	N 例	P 例
理論値	32.45	4.36	7.57	16.73
実験値	32.80	4.11	7.60	16.44

(四) 質量分析値 (m/Z) : FAB Mass  
353 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 7.



(イミダゾ [ 1,2-a ] ピリジン-2-イル) カルボン酸・塩酸塩 2.4 g, 亜リン酸 2.1 g のクロルベンゼン 25 ml 混合液を 110°C で 15 分攪拌した後, 三塩化リン 3.6 ml を徐々に滴下した。さらに 110°C で 9 時間攪拌した後, クロルベンゼン層をデカンテーションし, 残渣に 6 N 塩酸 30 ml を加え 6 時間還流した。冷後, 活性炭処理を施し, 得られた反応液を減圧濃縮した。残渣を精製水 20 ml に溶かし, 溶液を 2 N 水酸化ナトリウム液で pH 5 とした後, メタノール 30 ml を加え一晩室温にて

ピリジン-2-イル) エタン-1,1-ビス(フォスホン酸) 0.2 g を得た。

理化学的性状

- (i) 質量分析値 (m/Z) : FAB Mass 323 (M<sup>+</sup>+1)
- (ii) 核磁気共鳴スペクトル (D<sub>2</sub>O, TMS 内部標準)
- (iii) δ : 3.40 (2H, t, J=12Hz), 6.94 (1H, t, J=6Hz ピリジン環-H), 7.20~7.60 (2H, ピリジン環-H), 7.84 (1H, s, イミダゾール環-H), 8.10~8.20 (1H, ピリジン環-H)

(処方例)

つぎに, 本発明の医薬の処方例を挙げる。

錠剤:

実施例 3 の化合物	5 略
ラクトース	119 略
トウモロコシデンプン	67 略
ヒドロキシプロピルセルロース	4 略
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 略
ステアリン酸マグネシウム	1 略

全 量 200 略

攪拌することにより, ソジウムトリヒドロジェン-1-ヒドロキシ-1-(イミダゾ [ 1,2-a ] ピリジン-2-イル)メタン-1,1-ビス(フォスホン酸) 0.44 g を得た。

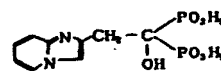
このものの理化学的性状は以下のとおりである。

- (i) 融点 270°C 以上 (分解) (M<sub>0</sub> OH-H<sub>2</sub>O より再結晶)
- (ii) 元素分析値 (C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Na として)

	C 例	H 例	N 例
理論値	29.11	2.75	8.49
実験値	29.38	3.06	8.60

(iii) 質量分析値 (m/Z) : FAB Mass  
331 (M<sup>+</sup>+1)

実施例 8.



実施例 5 と同様にして 2-(イミダゾ [ 1,2-a ] ピリジン-2-イル)酢酸・塩酸塩 0.88 g より 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ [ 1,2-a ]

実施例 3 の化合物 5 g, ラクトース 119 g, トウモロコシデンプン 67 g を均一に混合し, 混合物にヒドロキシプロピルセルロース 10% (W/W) 水溶液 40 ml を加え, 得られた混合物を圧式顆粒化した。こうして得られた顆粒をカルボキシメチルセルロースカルシウム 4 g およびステアリン酸マグネシウム 1 g と混合し, 混合物を 1 錠 200 略の錠剤に打錠する。

上記と同様にして以下の錠剤を製造する。

錠剤:

実施例 5 の化合物	5 略
ラクトース	119 略
トウモロコシデンプン	67 略
ヒドロキシプロピルセルロース	4 略
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 略
ステアリン酸マグネシウム	1 略

全 量 200 略

手 続 補 正 書

平成元年11月 7 日

特許庁長官 吉田 文 毅 殿



カプセル：		
実施例3の化合物	5 ㌔	
結晶セルロース	50 ㌔	
結晶ラクトース	144 ㌔	
ステアリン酸マグネシウム	1 ㌔	
全 量	200 ㌔	

上記各成分1000倍量を混合し、ゼラチンカプセルに充填して1カプセル200㌔のカプセルを製造した。

上記と同様にして以下のカプセルを製造した。

カプセル：		
実施例5の化合物	5 ㌔	
結晶セルロース	50 ㌔	
結晶ラクトース	144 ㌔	
ステアリン酸マグネシウム	1 ㌔	
全 量	200 ㌔	

特許出願人 山之内製薬株式会社  
代理人 弁理士 長 井 省 三

1. 事件の表示

平成1年特許願第206413号

2. 発明の名称

ヘテロ環ビスフォスホン酸誘導体及びその医薬

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

名 称 (667) 山之内製薬株式会社

代表者 森 岡 茂 夫

4. 代 理 人

住 所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部内

氏 名 (8920) 弁理士 長 井 省 三

TEL 960-5111

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正により増加する請求項の数

な し



7. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄および「発明の詳細な説明」の欄

8. 補正の内容

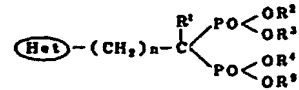
(1) 明細書の特許請求の範囲を別紙の通り補正する。

(2) 同第3頁末行の「式  $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ 」とあるのを「式  $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ 」に、および同第4頁8行の「式  $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ 」とあるのを「式  $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ 」に夫々補正する。

(別紙)

特許請求の範囲

(1) 一般式



[ 式中の基は以下の意味を有する。 ]

$\text{(Het)}$  ; 式  $\begin{matrix} \text{N} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{N} \end{matrix}$  で示される基 ( 式中、破

線はこの間が一重結合又は二重結合であることを意味する。 ) 又は



式  $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ R^2 \end{matrix}$  で示される基 ( 式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は水素原子、低級アルキル基、ハロゲン原子又は水酸基を意味する。 )

$R^1$  ; 水素原子又は水酸基

$R^2, R^3, R^4, R^5$  ; 同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基

$n$  ; 0 又は 1



但し、(Het) が式  で示される基のとき n は 1 であり、(Het) が式  で示される基のとき R' は水酸基である。) ]  
 で示されるヘテロ環ビスホスホン酸誘導体又はその塩

- (2) 1-ヒドロキシ-2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)エタン-1,1-ビス(ホスホン酸)である請求項(1)記載の化合物又はその塩
- (3) 2-(2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[1,2-a]イミダゾール-1-イル)エタン-1,1-ビス(ホスホン酸)である請求項(1)記載の化合物又はその塩
- (4) 請求項(1)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。
- (5) 請求項(2)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。
- (6) 請求項(3)記載の化合物又はその塩を有効成分とする骨吸収抑制剤。